

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C12M 3/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/66706 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. November 2000 (09.11.00)
---	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00245

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Mai 2000 (03.05.00)

(30) Prioritätsdaten:
828/99 4. Mai 1999 (04.05.99) CH

(71)(72) Anmelder und Erfinder: RÖLL, Marcel [CH/CH]; In
Reben 23, CH-8315 Lindau (CH).

(74) Anwalt: SCHMAUDER & PARTNER AG; Zwängiweg 7,
CH-8038 Zürich (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: BIOREACTOR

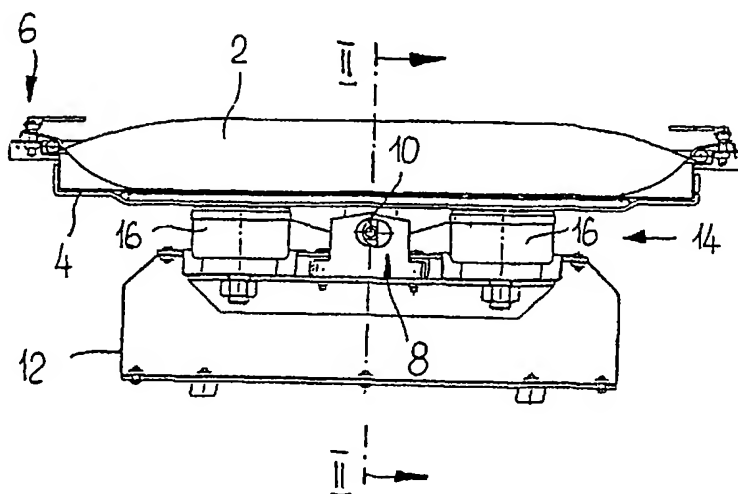
(54) Bezeichnung: BIOREAKTOR

(57) Abstract

The invention aims to simplify the structure of and minimize the cleaning required for a bioreactor. To this end the reactor tank is configured as a plastic bag which instead of being cleaned after use is replaced by a new reactor bag. The bag (2) is fixed on opposite sides in a basin (4) which by means of an oscillating drive (14) can be made to oscillate about an axis of oscillation (10) of a reactor frame (12). To improve reaction conditions the reactor comprises means (54, 56) for adjusting the angle of oscillation of the basin (4).

(57) Zusammenfassung

Zur Vereinfachung des Aufbaus und zur Minimierung von Reinigungsarbeiten ist der Reaktorbehälter als Kunststoffbeutel ausgebildet, der nach Benutzung nicht mehr gereinigt sondern durch einen neuen Reaktorbeutel ersetzt wird. Dieser Beutelreaktor (2) ist an gegenüberliegenden Seiten in einer Schale (4) eingespannt, die mittels eines Schwingantriebes (14) um eine Schwingachse (10) eines Reaktorgestells (12) schwingbar ist. Zur Verbesserung der Reaktionsbedingungen weist der Reaktor Mittel (54, 56) auf, um den Schwenkwinkel der Schale (4) einzustellen.



Bioreaktor

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft einen Bioreaktor gemäss Oberbegriff des Anspruchs 1.

Stand der Technik

Ein Bioreaktor der eingangs genannten Art ist aus der FR-A-2 519 020 (DE-A-32 48 543) bekannt.

Darstellung der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, den Bioreaktor der eingangs genannten Art zu verbessern.

Die Aufgabe wird gelöst durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1.

Durch Mittel zur Einstellung der Höhenlage der Schwingachse oder des Antriebshubes der Schale ist es möglich, die Grösse des Schwenkwinkels der Schale optimal auf das zu behandelnde Gut einzustellen und optimale Reaktionsbedingungen für das zu behandelnde Gut zu ermöglichen. Dies wirkt sich positiv auf die Reaktionsgüte und Reaktionsdauer aus, so dass in kürzester Zeit optimalste Ergebnisse erzielbar sind.

tisch immer gleichbleibend ist und sich nicht derart verändert, wie das der Fall wäre, wenn der Exzenter über eine Koppelstange direkt mit der Schale verbunden wäre. Besonders vorteilhaft ist die Weiterbildung nach Anspruch 11, wodurch der Schwenkwinkel und damit die Schwinggrösse auf einfache Weise einstellbar ist.

Soll der Reaktorbeutel ein grösseres Fassungsvermögen haben, so ist eine Ausbildung des Bioreaktors nach Anspruch 12 vorteilhaft. Die mit einem höheren Fassungsvermögen verbundenen höheren Belastungen können durch die Anordnung der Schale in einem Schwingrahmen besser bewältigt werden. Diese Ausgestaltung ermöglicht auch einen grösseren Schwenkwinkel, da der Schwingrahmen zwischen Seitenteilen des Reaktorgestelles angeordnet ist, die eine grössere Bewegungsfreiheit des Schwingrahmens ermöglichen. Für den Antrieb des Schwingrahmens sind verschiedene Varianten möglich, wobei ein Antriebsrad gemäss Anspruch 13 mit einem Bogenglied des Schwingrahmens zusammenwirken kann, dessen Bogenmittelpunkt in der Schwenkachse liegt. Hierzu kann das Bogenglied beispielsweise eine Aussenverzahnung aufweisen und das Antriebsrad ein entsprechendes Ritzel. Eine besonders einfache Lösung des Antriebes beschreibt hingegen Anspruch 14.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Ausführungsbeispiele des Bioreaktors werden nachfolgend anhand der Zeichnungen näher beschrieben, dabei zeigen:

Figur 1 einen ersten Bioreaktor in Ansicht auf die Schmalseite;

Figur 2 den Bioreaktor der Figur 1 im Schnitt II-II der Figur 1;

dargestellter Weise mittels eines Fluid, vorzugsweise Druckluft, angetrieben und enthält zwei beidseits des Lagers 8 angeordnete Hubzylinder 16, die zwischen der Schale 4 und dem Reaktorgestell 12 angeordnet sind.

Der Reaktorbeutel 2 ist aus Kunststoff ausgebildet und enthält, wie aus Figur 3 hervorgeht, an den gegenüberliegenden Schmalseiten Säume 18, die als Hohlsäume ausgebildet sind und in denen ein Keder 20 beispielsweise in Form eines Rundstabes aus Kunststoff angeordnet ist. Der Beutelreaktor 2 ist mit einem Einfüllanschluss 22 und einem Entleeranschluss 24 für das zu behandelnde Gut ausgerüstet. Weiter enthält der Reaktorbeutel einen Probeentnahmeanschluss 26 und einen Reserveanschluss 28. Schliesslich ist auf der Oberseite des Beutelreaktors ein Zuführanschluss 30 und ein Abführanschluss 32 für Behandlungsgas vorhanden, in denen jeweils ein Filter 34 angeordnet ist.

Der Beutelreaktor liegt in der Schale 4 des Bioreaktors und ist an seinen Schmalseiten mittels der erwähnten Einspannvorrichtungen 6 in der Schale befestigt. Jede Halteschale weist eine Halteleiste 36 auf, welche einen den Saum 18 mit dem Keder 20 übergreifenden Rückhalteflansch 38 enthält. Dieser wird mittels eines mit dem Rand 40 der Schale 4 zusammenwirkenden Niederhalters 42 gegen einen den Saum 18 unterliegenden Auflagerand 44 der Schale 4 gepresst. Der Niederhalter 42 weist hierzu einen Exzenter 46 auf, der an einem mit dem Rand 40 verschraubten Bolzen 48 drehbar gelagert ist und mittels eines Handhebels 50 gegen die Halteleiste gepresst wird.

Wie insbesondere aus den Figuren 5 und 6 hervorgeht, enthält das Lager 8 einen zweiteiligen Lagerbock 52, der mit dem Reaktorgestell 12 verschraubt ist. In dem Lagerbock 52 ist ein horizontales Langloch 54 angeordnet, in dem Exzenter Scheiben 56 drehbar sind, die an der Schwingachse 10 mittels Keilen 58 verdrehsicher angeordnet sind. Die Schwingachse 10 trägt weiter Lagerbuchsen 60, auf denen Lagerarme 62 drehbar sind,

Bereich ein Langloch 88, in das ein Lagerzapfen 90 eingreift, um den die Schwinge schwingbar ist. Dieser Lagerzapfen ist an einem Schlitten 92 im Reaktorgestell 12₁ verschiebbar gelagert. Der Schlitten 92 ist mittels einer im Reaktorgestell 12₁ drehbar gelagerten Gewindespindel 94, an der ein Handrad 96 befestigt ist verschieblich. Durch die Verschiebung des Lagerzapfens 90 im Langloch 88 ist das Hebelverhältnis und damit das Übersetzungsverhältnis des Schwinghebels einstellbar. Dadurch kann der Schwingweg der Schale 4₁ beispielsweise von 8° bis 20° verändert werden.

Die Figur 9 zeigt einen vierten Bioreaktor, dessen Schale 4₂ in einem Schwingrahmen 104 angeordnet ist, der über die Schwingachse 10₂ mit Seitenteilen 106 des Reaktorgestells 12₂ verschwenkbar verbunden ist. Wie aus Figur 9 zu entnehmen ist, ist das Reaktorgestell mittels Rädern 108 verfahrbar ausgebildet. Zur Begrenzung des Schwenkwinkels sind am Schwingrahmen gegebenenfalls einstellbare Anschläge 110 in Form von Gummipuffern angeordnet, die mit Anschlägen 112 am Reaktorgestell 12₂ zusammenwirken. Der Schwingantrieb 14₂ wird gebildet durch ein Bogenglied 114, das mit dem Schwingrahmen 104 verbunden ist und dessen Bogenmittelpunkt mit der Schwingachse 10₂ zusammenfällt. Am Bogenglied 114 ist eine Antriebskette oder ein Antriebsriemen 116 aufgespannt, der über Umlenkrollen 118, 120 gegen ein Antriebsrad 122 umgelenkt ist und dieses umschlingt. Das Antriebsrad ist mittels eines nicht näher dargestellten Motors und einem entsprechenden Getriebe antreibbar. Eine Spannvorrichtung 124 dient zum Spannen der Antriebskette beziehungsweise des Antriebsriemens. Dieser Bioreaktor ermöglicht einen sehr grossen Schwenkwinkel bis zu 110°, wie dies in Figur 9 angedeutet ist und kann durch entsprechende Steuerung des Schwingantriebes verändert werden. Im Reaktorbetrieb (Pos. A) ist der Schwingrahmen 104 beispielsweise in einem Schwingwinkel von 6° bis 16° um die Horizontale schwingbar, wie dies in Figur 9 angedeutet ist. Der Schwingrahmen 104 kann aber auch in eine senkrechte Position B verschwenkt werden, in der sich beispielsweise Zellkulturen eines

BEZUGSZEICHENLISTE

2	Beutelreaktor	60	Lagerbuchse
4	Schale	62	Lagerarme
4 ₁	Schale	64	Reibbremse
4 ₂	Schale	66	Sechskant
6	Einspannvorrichtung	68	Elektromotor
8	Lager	70	Getriebe
10	Schwingachse	72	Exzenter
10 ₁	Schwingachse	74	Kulisse
10 ₂	Schwingachse	76	Vertikalführung
12	Reaktorgestell	78	Gelenk
12 ₁	Reaktorgestell	80	Schwinghebel
12 ₂	Reaktorgestell	82	Gelenk
14	Schwingantrieb	84	Koppelglied
14 ₁	Schwingantrieb	86	Gelenk
14 ₂	Schwingantrieb	88	Langloch
16	Hubzylinder	90	Lagerzapfen
18	Saum	92	Schlitten
20	Keder	94	Gewindespindel
22	Einfüllanschluss	96	Handrad
24	Entleeranschluss	104	Schwingrahmen
26	Probeentnahmeanschluss	106	Seitenteile
28	Reserveanschluss	108	Rad
30	Zuführanschluss	110	Anschlag
32	Abführanschluss	112	Anschlag
34	Filter	114	Bogenglied
36	Halteleiste	116	Antriebskette/riemen
38	Rückhalteflansch	118	Umlenkrolle
40	Rand	120	Umlenkrolle
42	Niederhalter	122	Antriebsrad
44	Auflagerand	124	Spannvorrichtung
46	Exzenter		
48	Bolzen		
50	Handhebel		
52	Lagerbock		
54	Langloch		
56	Exzenter Scheiben		
58	Keil		

5. Bioreaktor nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Exzenter (46) in einem mit dem Rand (40) der Schale (4) verschraubbaren Bolzen (48) gelagert ist.
6. Bioreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Frequenz der Schwingungen einstellbar ist.
7. Bioreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwingantrieb (14) beidseits der Schwingachse (10) fluidbetätigbare Hubzylinder (16) aufweist, die zwischen der Schale (4) und dem Reaktorgestell (12) angeordnet sind, wobei die Schwingachse (10) in ihrer Höhenlage einstellbar ist.
8. Bioreaktor nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Schwingachse (10) zwei Exzenterscheiben (56) aufweist, die jeweils in einem horizontalen Langloch (54) eines mit dem Reaktorgestell (12) verbundenen Lagerbockes (52) drehbar angeordnet sind.
9. Bioreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwingantrieb (14₁) einen angetriebenen umlaufenden Exzenter (72) aufweist, der mit der Schale (4₁) gekoppelt ist.
10. Bioreaktor nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Exzenter (72) in einer Kulisse (74) gelagert ist, die auf- und abgehend geführt und mit der Schale (4₁) gekoppelt ist.
11. Bioreaktor nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Kulisse (74) mit einem Ende eines Schwinghebels (80) verbunden ist, dessen anderes Ende über ein Koppelglied (84) an der Schale (4₁) angeschlossen ist, wobei der Schwinghebel ein Langloch (88) aufweist, in das ein in seiner Lage, vorzugsweise mittels eines Handrades (96) und

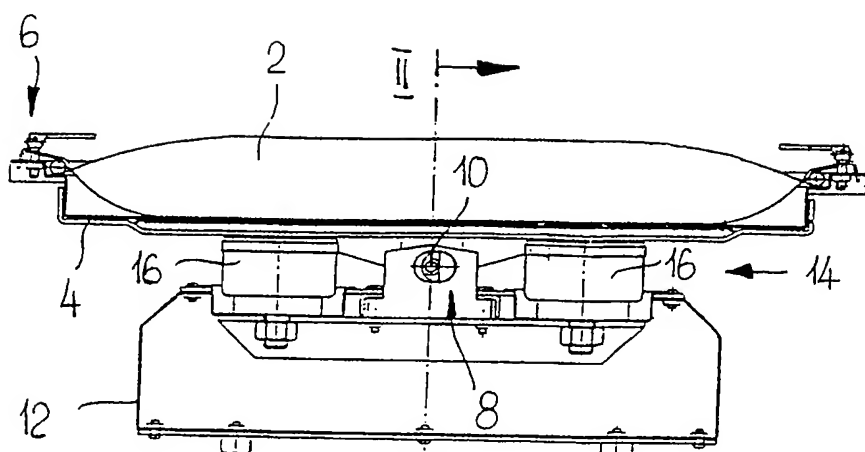


Fig. 1 II-II

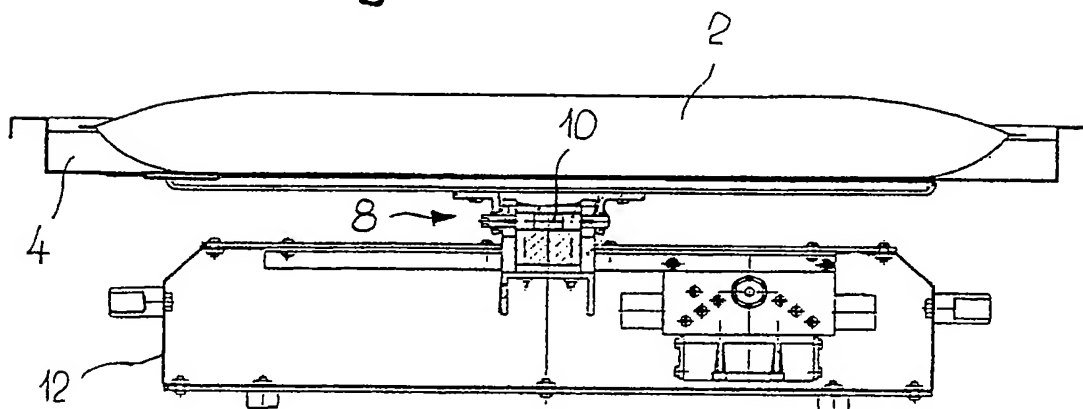


Fig. 2

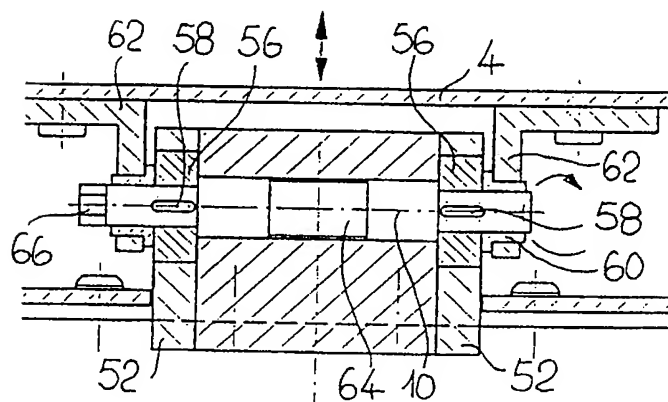


Fig. 5

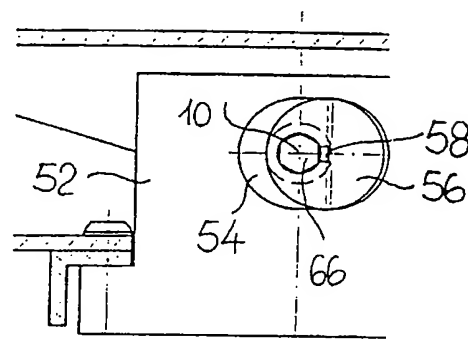


Fig. 6

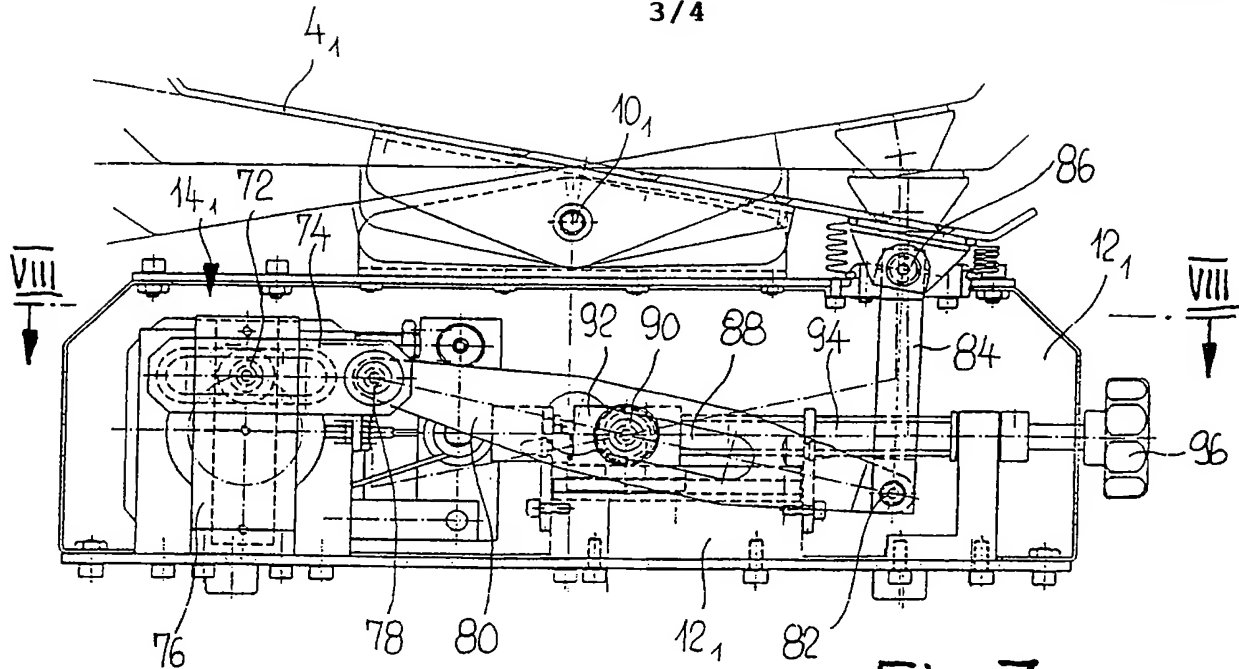


Fig. 7

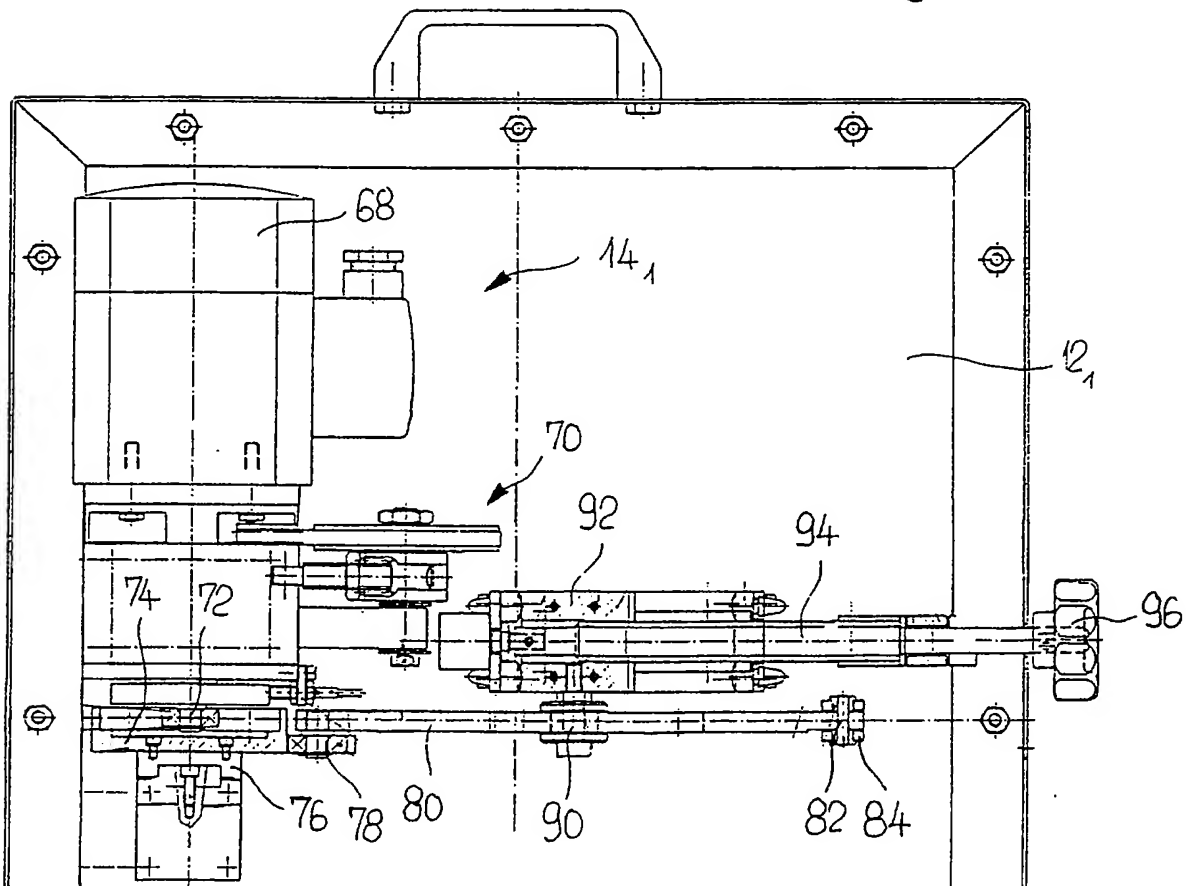


Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12M3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 123 (C-0816), 26 March 1991 (1991-03-26) & JP 03 007575 A (SHIMADZU CORP), 14 January 1991 (1991-01-14) abstract	1-6,9
Y	EP 0 258 795 A (KAWASUMI LAB INC) 9 March 1988 (1988-03-09) claims 1,3,5; figures	1,2,5,6, 9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 128 (C-0818), 28 March 1991 (1991-03-28) & JP 03 010676 A (SHIMADZU CORP), 18 January 1991 (1991-01-18) abstract	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2000

Date of mailing of the international search report

28/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Coucke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00245

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 03007575	A	14-01-1991	NONE	
EP 0258795	A	09-03-1988	JP 2023521 C	26-02-1996
			JP 3075148 B	29-11-1991
			JP 63248382 A	14-10-1988
			JP 1018433 A	23-01-1989
			JP 1918652 C	07-04-1995
			JP 6020524 B	23-03-1994
			JP 1820566 C	27-01-1994
			JP 3070469 B	07-11-1991
			JP 63056275 A	10-03-1988
			AU 7748287 A	03-03-1988
			CA 1305934 A	04-08-1992
			DE 3788026 D	09-12-1993
			DE 3788026 T	21-04-1994
			US 5057429 A	15-10-1991
			US 5071760 A	10-12-1991
JP 03010676	A	18-01-1991	NONE	
FR 2519020	A	01-07-1983	CS 231615 B	14-12-1984
			CH 658071 A	15-10-1986
			DE 3248543 A	14-07-1983
			HU 193483 B	28-10-1987
			YU 273282 A	31-10-1985
WO 8700548	A	29-01-1987	LU 86023 A	04-08-1986
			AU 6147186 A	10-02-1987
			EP 0231333 A	12-08-1987
US 5523228	A	04-06-1996	NONE	
EP 0725134	A	07-08-1996	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00245

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	FR 2 519 020 A (SPOFA VEREINIGTE PHARMA WERKE) 1. Juli 1983 (1983-07-01) Seite 4, Zeile 33 -Seite 5, Zeile 27; Ansprüche; Abbildungen ----	1-6,9
A	WO 87 00548 A (ALFA LAVAL FOOD ENG AB) 29. Januar 1987 (1987-01-29) Seite 17; Ansprüche; Abbildungen ----	1
A	US 5 523 228 A (INGRAM MARYLOU ET AL) 4. Juni 1996 (1996-06-04) -----	
Y	EP 0 725 134 A (NPBI BV) 7. August 1996 (1996-08-07) Spalte 11, Zeile 20 - Zeile 25; Ansprüche; Abbildung 8 -----	1,2,5,6, 9